

ANNEE 1969

THESE

N^o 216

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Dominique, Marie Joseph, Pierre RENOULT

Né le 9 Novembre 1942 à BEAUMONT sur SARTHE (Sarthe).

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

A PROPOS DE LA GROSSESSE
DES MERES D'ENFANTS MONGOLIENS
OU ATTEINTS D'AUTRES TRISOMIES.

Président : Mr. J. VARANGOT, Professeur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552201_0040

ANNEE 1969

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Dominique, Marie Joseph, Pierre RENOULT

Né le 9 Novembre 1942 à BEAUMONT sur SARTHE (Sarthe).

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**A PROPOS DE LA GROSSESSE
DES MERES D'ENFANTS MONGOLIENS
OU ATTEINTS D'AUTRES TRISOMIES.**

Président : Mr. J. VARANGOT, Professeur.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques.	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel).	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale.	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie.	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)

	MM.
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive.	BOYER (J.)
Médecine du Travail.	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie médicale.	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.	TUPIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DESCOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLAHET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)

	MM.
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)
— — —	BOUSSER (J.)
— — —	DREYFUS (B.)
Bicêtre.	DEPARIS (M.)
Broussais.	MILLIEZ (P.)
Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
Cliniques médicales Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Pitié.	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
—	CONTE (M.)
—	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin).	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat).	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu).	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHEL (G.)
— — —	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— — —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation matricielle.	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— — —	TUBIANA (M.)
— — —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2^o CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURO'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
à titre personnel	BRÉHANT (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	— BAUMANN (J.)
	Cochin LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	GERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies Infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECCAL P. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)		

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ M ^{me} FORGET (F.), Milles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ M ^{mes} CONTET (J.), Milles DUROZAY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme

A ma Famille

A mes Amis

A Monsieur le Professeur J. VARANGOT,
Professeur de la Clinique Obstétricale et Gynécologique,

qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse,

En hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur J.-P. GUILLAUMIN,
Gynécologue-Accoucheur,
Chef de Service de la Maternité du Centre
Hospitalier de Saint-Denis,

qui, ayant bien voulu nous accueillir dans
son service, nous a encouragé dans nos
recherches et nous a éclairé de ses conseils
tout au long de nos travaux.

Qu'il en soit chaleureusement remercié.

A Messieurs les Docteurs C. BAZIN et R. BOUKRIS,
Assistants à la Maternité du Centre Hospitalier de
Saint-Denis,

qui nous ont, par leurs conseils, aidé à
regarder d'un oeil critique les données dont
nous disposions et que nous rapportons dans
cette thèse.

Qu'ils en soient vivement remerciés.

A tous les membres du Service,

pour leur compétence et leur collaboration.

Qu'ils en soient vivement remerciés.

A Madame le Docteur J.G. BOUE,
Chargée de Recherches au C.N.R.S.,

qui a bien voulu nous suggérer le sujet de
cette thèse et qui, tout au long de son édi-
fication, nous a aidé avec bienveillance,
de ses précieux conseils.

Qu'elle en soit très vivement remerciée.

A nos Maîtres de la Faculté de Médecine de CAEN,

en témoignage de notre profonde gratitude.

L'importante responsabilité des aberrations chromosomiques, dans le déterminisme des avortements spontanés, pose à nouveau le problème de la naissance d'enfants porteurs de ces mêmes aberrations.

Nous avons donc pensé qu'il était intéressant de rechercher les causes possibles de la survie de ces oeufs anormaux, dans cette étude dont voici le sommaire :

S O M M A I R E

1 - Introduction

2 - Les aberrations chromosomiques

2.1. Généralités

2.2. Fréquence

2.3. Mécanisme

2.4. Classification

2.5. Facteurs étiologiques

2.6. Manifestations

3 - Observations

3.1. Observation N° 1

3.2. Discussion de l'observation N° 1

3.3. Etude des 13 autres observations

4 - Etude analytique et discussion

4.1. Etude analytique globale

4.2. Conclusions de l'étude analytique

4.3. Discussion

5 - Conclusion générale

6 - Bibliographie

I

INTRODUCTION

1.1. Depuis la publication, en 1959, de J. LEJEUNE, R. TURPIN et M.

GAUTIER, sur l'anomalie chromosomique du mongolisme, de nombreux travaux ont permis de rattacher à une aberration chromosomique précise bon nombre de malformations congénitales antérieurement décrites. Ainsi, EDWARDS et coll. décriront la trisomie 18; PATAU et coll, la trisomie 13-15; LEJEUNE et coll., la délétion partielle du bras court du chromosome 5, ou syndrome du cri du chat,... pour ne citer que les aberrations portant sur les autosomes.

Parmi ces anomalies autosomiques, on groupe, sous le nom de trisomies, plusieurs syndromes malformatifs accompagnés, à l'étude caryotypique, d'une formule à 47 chromosomes, le chromosome surnuméraire étant un autosome. Les malformations observées dans ces trisomies sont habituellement d'une importance telle qu'elles attirent d'emblée l'attention de l'accoucheur ou du pédiatre qui effectue le premier examen néo-natal.

1.2. Récemment, de nombreux travaux ont mis en évidence le rôle des

aberrations chromosomiques dans le déterminisme des avortements spontanés précoces. En France, J.G. Boué et coll. en ont montré l'importance et, dans une de leurs plus récentes statistiques, sur 336 produits d'avortements spontanés (ou présumés tels) examinés, 159 furent retrouvés porteurs d'anomalies chromosomiques. Parmi ces anomalies, plus de 50% sont des trisomies, 20% des triploïdies, 20% des monosomies XO et 10% répondent à des aberrations diverses (tétraploïdies, mosaïques,...).

1.3. Rapprochant ces données, il nous a paru intéressant de rechercher une explication possible aux faits que, comme certains auteurs l'ont calculé, sur 20 monosomies XO conçues, une seule n'avorte pas et donne ainsi naissance à un enfant atteint d'un syndrome de Turner; sur 5 trisomies 21 conçues, une seule évolue jusqu'à un terme permettant la naissance d'un mongolien... En résumé, quels facteurs peut-on impliquer dans la prolongation de la gestation d'un oeuf porteur d'une aberration chromosomique ?

1.4. Ayant eu l'occasion de remarquer, à la maternité du Centre Hospitalier de Saint-Denis, l'observation d'une femme dont la gestation avait été particulièrement suivie, et qui mit au monde un enfant mongolien, après qu'une césarienne de protection foetale eut été effectuée, nous avons recherché des cas semblables. Pour cela, nous avons repris les dossiers des femmes dont la grossesse avait abouti à la naissance d'un enfant malformé, dont les malformations faisaient évoquer cliniquement le diagnostic de mongolisme, ou d'une autre trisomie, diagnostic qui fut confirmé par l'étude caryotypique, chaque fois qu'elle put être pratiquée.

Dans une tentative d'approche du problème que nous évoquions précédemment, nous avons étudié la grossesse de ces femmes, ainsi que tous les autres éléments dont nous avons pu avoir connaissance - éléments susceptibles d'intervenir sur le déterminisme possible de l'aberration et du maintien de la gestation.

1.5. Parmi les 14 observations que nous rapportons ici, on relève :

- 1 trisomie partielle 13-15, par translocation,
- 1 trisomie 18,
- 2 trisomies 21 caryotypées,
- 9 cas de malformations ayant fait porter le diagnostic clinique de trisomie 21 (mongolisme),
- 1 cas de malformations évoquant la possibilité de trisomie 21.

1.6. Depuis les travaux de LEJEUNE, TURPIN et GAUTIER, le mongolisme, affection dont les malformations cliniques sont parfaitement connues, est précisé comme étant dû à une trisomie 21. Les labora-

toires de cytogénétique ne pratiquent une étude caryotypique des mongoliens que d'une façon exceptionnelle, en particulier lorsque la répétition des accidents, ou le jeune âge de la mère font suspecter une translocation.

x
x x

II

LES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

2.1. GENERALITES

2.1.1. Le nombre exact des chromosomes humains n'est connu que depuis 1956, date à laquelle TJIO et LEVAN, puis FORD et HAMERTON, établirent que la cellule humaine possède 46 chromosomes groupés par paires :

- 22 paires d'autosomes,
- 1 paire de gonosomes :
 - . 2 chromosomes identiques chez la femme : X & X,
 - . 2 chromosomes différents chez l'homme : X & Y.

Pour faciliter leur identification, et en raison des difficultés rencontrées pour différencier des chromosomes très voisins quant à leur morphologie, la convention de Denver a défini une répartition en 7 groupes, de A à G, rassemblant les chromosomes ayant sensiblement la même taille. A l'intérieur de ces groupes, certains sont facilement reconnaissables, tels ceux du groupe A (1ère, 2e et 3e paire), tandis que d'autres ne peuvent guère être différenciés, comme ceux du groupe D (13-15).

2.1.2. Les techniques cytogénétiques actuelles permettent de reconnaître les anomalies numériques, ou les grosses anomalies de structure, si bien que, dans les affections par aberrations chromosomiques ainsi décelées, la seule variation objectivée est d'ordre quantitatif : il y a défaut ou excès de matériel chromosomique; mais le nombre des gènes impliqués est si considérable, qu'il

est illusoire de rechercher s'il ne s'y associe pas aussi une anomalie génétique, affectant, elle, la qualité des gènes.

2.1.3. Le zygote, ou cellule initiale de l'oeuf humain, possédant 46 chromosomes, est le résultat de la réunion d'une cellule mâle et d'une cellule femelle, toutes deux à 23 chromosomes (= haploïdes). Si la garniture chromosomique d'une des cellules parentales est anormale, on conçoit que le zygote reflètera cette anomalie. Il en sera de même si les toutes premières phases du développement de l'oeuf se trouvent perturbées.

2.2. FREQUENCE

2.2.1. Bien que très difficile à apprécier, la fréquence des aberrations chromosomiques est grande. R. TURPIN, dans son introduction au XXe Congrès des Pédiatres de Langue Française, à Nancy, en septembre 1965, n'écrivait-il pas :

"Nous fixons l'ordre de grandeur de la fréquence des
"aberrations chromosomiques humaines, aux environs de
"1 pour 100 naissances" ?

2.2.2. Depuis, la responsabilité de telles aberrations chromosomiques dans la genèse des avortements spontanés avant le 3e mois a été chiffrée aux environs de 40 à 75%, selon les dates prises en considération. Lorsque l'on sait l'importance des avortements spontanés précoces par rapport au nombre total de grossesses, on obtient un chiffre de l'ordre de 5% d'aberrations chromosomiques par rapport au nombre d'oeufs fécondés. Et encore ce chiffre doit être considéré, à notre avis, comme un minimum :

En effet, il convient de noter que, dans ce chiffre on ne peut faire entrer en ligne de compte les fausses couches sub-cliniques qui passent le plus souvent inaperçues, notamment lorsque l'oeuf non viable est expulsé avec les règles suivantes, ou après quelques jours de retard seulement. La responsabilité d'aberrations chromosomiques dans la genèse de tels avortements ne doit pas être écartée.

2.2.3. Dans ce cadre des aberrations chromosomiques, les trisomies ont une part considérable :

- 1 pour 600 naissances,
- 50% de trisomies parmi les avortements spontanés avec aberrations chromosomiques.

2.3. MECANISME

Les aberrations chromosomiques sont des accidents survenant au moment de la division cellulaire : méiose ou mitose, et se traduisant par une non-disjonction ou une cassure chromosomiques. Ces accidents peuvent atteindre les autosomes ou les gonosomes.

2.3.1. Accidents de la méiose :

2.3.1.1. Non-disjonction : une cellule à 46 chromosomes aboutira à 2 cellules inégales : l'une à 22, l'autre à 24 chromosomes.

Lors de la fécondation par un gamète normal, on obtiendra un zygote qui, suivant les cas, possèdera 45 ou 47 chromosomes :

a) atteinte des autosomes :

- cellule à 45 chromosomes : = monosomie pour le chromosome dont il manque l'homologue,
- cellule à 47 chromosomes : = trisomie pour le chromosome surnuméraire.

b) atteinte des gonosomes : on obtiendra selon les cas :

- une monosomie X0 ou Y0,
- les formules XXX ou XXY, équivalentes des trisomies autosomiques.

c) si les trisomies ou les formules XXX et XXY sont fréquemment rencontrées, on ne connaît, pour les monosomies, que la monosomie X0; les autres, autosomiques ou Y0 n'ont jamais été rencontrées, et correspondent vraisemblablement à des oeufs non viables, expulsés très précocement.

2.3.1.2. Cassure chromosomique : elle aboutit à deux conséquences principales :

- a) la délétion, ou perte du fragment chromosomique intéressé;
- b) la translocation, ou transfert d'un fragment de chromosome sur un autre, voire la fusion complète de 2 chromosomes;
- c) les autres conséquences sont plus rares :
 - l'inversion : correspondant à l'inversion de l'ordre des gènes,
 - l'isochromosome : formation d'un chromosome médiocentrique, formé par duplication des bras longs (ou courts) du chromosome donné.

2.3.2. Accidents de la mitose chez le zygote :

Les mêmes mécanismes interviennent; en cas de non-disjonction, le zygote donnera

- une cellule à 45 chromosomes,
- une cellule à 47 chromosomes.

Chacune de ces cellules ayant sa descendance normale, le résultat en sera une mosaïque : 45/47.

2.3.3. Mécanisme de formation des triploïdies :

Les cellules triploïdes ont une formule à 69 chromosomes (soit 3 jeux chromosomiques, au lieu de 2).

On a également observé des tétraploïdies (92 ch., soit 4 jeux).

Leur mécanisme de formation semble lié à une anomalie de la fécondation :

- spermatozoïde à 46 chromosomes (comme le seraient les spermatozoïdes "à grosse tête", ou les spermatozoïdes à deux têtes),
- superfécondation : dispermie,
- non expulsion du 2e globule polaire (expulsion normalement contemporaine de la pénétration du spermatozoïde) : digynie.

2.4. CLASSIFICATION (d'après TURPIN et LEJEUNE)

2.4.1. Aberrations autosomiques :

- Non disjonction :

- . trisomie simples, ou libres (ex. trisomie 21 habituelle),
masquées : trisomies par translocation
(par fusion du centromère);
- . les mosaïques;
- . les associations, surtout avec les aneuploïdies sexuelles.

- Les anomalies de structure :

- . translocation,
- . autres remaniements : - délétion
- duplication des satellites
- ...

2.4.2. Aberrations gonosomiques :

- Numériques
- De structure
 - . avec mosaïcisme
 - . sans mosaïcisme

(Ne figurent dans cette classification que les aberrations observées, et non pas toutes celles qui sont théoriquement possibles).

2.5. FACTEURS ETIOLOGIQUES

Le déterminisme exact de ces aberrations est inconnu. Certains faits expérimentaux permettent cependant de concevoir leur genèse possible : en particulier, l'étude des mutations, tant chromosomiques (que géniques à un degré moindre), amènent à conclure que certaines causes les favorisent.

2.5.1. Faits expérimentaux

2.5.1.1. Depuis longtemps, on sait que certains agents sont capables d'induire des mutations : on peut définir qu'un élément mutagène doit pouvoir franchir la membrane cellulaire, mais que son action doit être compatible avec la survie et la multiplication cellulaires.

On a pu prouver l'action d'agents :

- physiques : radiations ionisantes, chaleur;
- chimiques : tels que les agents alcoylants;
- plus spécifiques, comme le montre l'étude de la lysogénie bactérienne par les bactériophages;
- viraux, dont l'action a été plus récemment démontrée.

2.5.1.2. D'autres constatations chez l'animal permettent de mettre en cause d'autres facteurs, certes moins précis, mais qui ont amené à rechercher chez l'homme des phénomènes semblables :

La pratique vétérinaire avait montré depuis longtemps que la conservation "in vitro" du sperme induisait, après insémination artificielle, une importante mortalité embryonnaire.

D'autre part, dans de très nombreuses espèces, des phénomènes de digynie ou de dispermie ont été observés spontanément; certains facteurs les augmentent :

- facteurs géniques,
- vieillissement des gamètes : qui favorise la formation de polyploïdies principalement par digynie.

2.5.1.3. Parmi les nombreux travaux qui se sont attachés à éclairer ce problème, ceux de C. THIBAUT et O. BOMSEL-HELMREICH ont retenu notre attention, en raison des précisions qu'ils apportent sur les troubles de l'ovulation et de la fécondation, troubles qui sont à l'origine des aberrations chromosomiques.

Ces auteurs ont montré que :

- La fécondation retardée est une des principales méthodes pour obtenir une triploïdie expérimentale.

- Chez la truie, 21% des oeufs fécondés de 6 à 20 h après l'ovulation sont digyniques, et 11% dispermiqes (certains peuvent être à la fois digyniques et dispermiqes).

(Chez la truie, l'ovulation a lieu de 25 à 35,5 h après le début de l'oestrus. Lorsque l'insémination a lieu moins de 35 h après le début des chaleurs, moins de 2% des oeufs sont polyspermiqes.)

- Chez la lapine, 45% des oeufs sont digyniques si la fécondation s'est produite 10 h après l'ovulation.

- Chez la lapine, on obtient 95% d'embryons hétéroploïdes en inhibant l'expulsion du 2e globule polaire. La mortalité embryonnaire, dans le cadre de cette expérience, est quasi totale à 16 jours et semble liée à la triploïdie elle-même, aucun autre facteur n'ayant pu être précisé. Par contre, lorsqu'existent, dans une même portée, des oeufs diploïdes et triploïdes, ou lorsque l'on procède à une transplantation des oeufs triploïdes et diploïdes dans une même lapine-hôte, la survie des oeufs triploïdes est augmentée, et l'on a pu obtenir ainsi des embryons triploïdes qui ont pu évoluer.

L'administration de progestatifs a les mêmes effets bénéfiques sur la survie de ces embryons, qui demeurent néanmoins hypotrophiques par rapport à des embryons diploïdes.

2.5.1.4. Parmi les autres facteurs mis en évidence, notons aussi :

- la non-capacitation des gamètes;
- le rôle d'une thérapeutique stéroïdienne :

. après administration de progestatifs, les cycles, dans le cas d'animaux à ovulation spontanée, ne sont pas réguliers et, lors d'une fécondation dans le premier cycle suivant l'arrêt du traitement, certains auteurs auraient obtenu un nombre plus élevé d'anomalies chromosomiques;

. la thérapeutique oestrogénique agirait, elle, en provoquant, juste après son arrêt, un retard à la progression, dans les voies génitales femelles, des gamètes mâles.

2.5.2. Chez l'homme, le problème est moins aisé à cerner.

2.5.2.1. Certes, on conçoit que la fécondation d'un ovule normal par un spermatozoïde diploïde provoque une triploïdie. Mais quel est le mécanisme et la cause de l'anomalie de maturation de ce spermatozoïde ? Pourquoi se produirait-il parfois :

- une super-fécondation ?
- une non-maturation de l'ovule ?

2.5.2.2. Si l'effet des radiations ionisantes est largement démontré et expérimenté chez l'animal, il est très difficile à préciser chez l'homme : même l'étude des sujets irradiés à Hiroshima et Nagasaki, et celle de leur descendance, n'a rien révélé de caractéristique. Bien plus :

- Si I.A. UCHIDA et coll. ont montré une augmentation significative de la fréquence des trisomies chez les enfants dont les mères avaient subi des radiographies de l'abdomen (et une étude plus récente de ces mêmes auteurs montre que l'âge de ces femmes était plus élevé que celui de la moyenne, et au moment de l'irradiation, et au moment de la grossesse),

- KAPLAN a, au contraire, montré que, en cas d'irradiation ovarienne, à une dose de 65 R, chez 644 femmes suivies de 1 à 33 ans, la fréquence des accidents génétiques dans leur descendance était moindre que dans une population normale. Et cet auteur proposait même, dans son étude, la radiothérapie comme une méthode de traitement de la stérilité...

2.5.2.3. Le rôle possible des facteurs chimiques a été mis en évidence, lors des traitements anticancéreux, par exemple.

Par contre, le rôle des produits anti-conceptionnels est plus malaisé à préciser :

- certes l'expérimentation animale doit conduire à être prudent dans les 2 ou 3 cycles qui suivent l'arrêt du traitement,

- mais certains auteurs soulignent que les anti-conceptionnels oraux, en diminuant les fécondations chez les femmes déjà âgées, diminuent les risques de mongolisme, pour ne citer que cette maladie qui est l'objet de notre étude.

2.5.2.4. Quant à la notion de vieillissement des gamètes elle reste beaucoup plus floue et particulièrement difficile à mettre en évidence chez l'homme.

- J.G. BOUE et coll. rapportent que, dans une étude portant sur 16 cas d'avortements spontanés avec aberrations chromosomiques, ils avaient pu préciser que, dans 2 cas, le délai ovulation/fécondation était supérieur à 48 heures.

Il importe de souligner que de telles observations ne peuvent être qu'exceptionnelles, en raison des difficultés qu'il y a, chez la femme, à déterminer le moment exact de l'ovulation. De plus, la date de la fécondation ne peut être affirmée que lorsqu'il y a eu rapport unique.

D'autre part, certains auteurs pensent que, parfois, la femme peut avoir, d'une façon exceptionnelle, mais non à écarter, une ovulation provoquée.

- Il est à rapprocher de cette notion de vieillissement des gamètes, l'altération que pourrait subir l'ovule lorsque se produisent des cycles longs et irréguliers (1).

- Est-ce par ce mécanisme qu'intervient l'âge de la mère ? Il convient de remarquer que, s'il est élevé dans le cas de trisomies, libres du moins, il est sans signification dans les monosomies XO.

Quoi qu'il en soit, si on ne connaît encore qu'à peine les anomalies de structure ou les modifications cytochimiques des différents éléments composants des gamètes, anomalies qui seraient le témoin de ce vieillissement, certains travaux ont

(1) La plupart des auteurs qui ont étudié les avortements spontanés avec aberrations chromosomiques, ont observé, chez les femmes ayant expulsé des produits triploïdes, une relative fréquence de cycles longs (30-50 jours).

d'ores et déjà montré des modifications de la pellucide ou du nucléole lorsque se produisent des aberrations.

2.5.2.5. Au total, les facteurs étiologiques de ces aberrations restent obscurs. Il serait toutefois erroné de considérer comme liée au seul hasard la totalité des aberrations-chromosomiques observées.

2.6. MANIFESTATIONS

2.6.1. Comme nous l'avons évoqué plus haut, il est possible, et même probable, que bon nombre d'aberrations passent inaperçues :

- un oeuf non viable peut arrêter presque immédiatement sa croissance et être expulsé lors des règles suivantes,
- ou avec un très léger retard, qui passera d'autant inaperçu que la femme aura, d'une façon habituelle, des cycles irréguliers et longs.

C'est de cette façon que peuvent être expulsés des oeufs dont la formule chromosomique, théoriquement possible, n'a, jusqu'à présent, jamais été observée (Y0, monosomies autosomiques,....).

2.6.2. La plupart avortent.

Comme nous le rappelions dans notre Introduction, sur 20 monosomies X0 conçues, une seule donnera un enfant porteur d'un Turner; sur 5 trisomies 21 conçues, une seule ira à terme.

L'avortement est précoce : au-delà de la 6e semaine, il s'agit, le plus souvent, d'une rétention d'oeuf mort (qui sera d'autant plus prolongée qu'une thérapeutique aura été instituée et maintenue).

La date de la mort de l'oeuf et celle de son expulsion sont également fonction de la nature de l'aberration : ainsi les monosomies X0 sont expulsées relativement plus tardivement que les trisomies ou les triploïdies.

2.6.3. D'autres, enfin, continuent à évoluer. Nous ignorons quels sont les motifs de la poursuite de la grossesse. Cependant, notre attention a été attirée par les travaux de O. BOMSEL-HEMLREICH qui, dans sa thèse, soulignait l'importance d'une suppléance hormonale dans la prolongation de la survie d'oeufs triploïdes, et nous nous sommes demandé si une telle thérapeutique stéroïdienne intervenait chez l'homme. *

Parmi toutes les aberrations évoluant jusqu'à terme, le Mongolisme est certainement la plus fréquente, et si certains facteurs ont été évoqués par un certain nombre d'auteurs, on ignore tout du déterminisme exact de la survie de cet oeuf trisomique.

Nous rapporterons tout d'abord une observation qui met, à notre avis, en évidence, le rôle possible de la thérapeutique substitutive stéroïdienne dans le maintien de la grossesse.

x
x x

III

OBSERVATIONS

3.1. OBS. N° 1 : Mme DEL... Denise, 37 ans.

3.1.1. Antécédents généraux :

- groupe sanguin A +
- 160 cm, 85 kg en dehors de la grossesse
- procréateur : diabétique connu
- groupe sanguin : A -

3.1.2. Antécédents gynécologiques et obstétricaux :

- Premières règles : 12 ans.
- Cycles : 30-45 jours, depuis son jeune âge et ce, jusqu'à l'âge de 35 ans, où, à la suite d'une intervention gynécologique pour grossesse extra-utérine et dystrophie ovarienne, se produit une régularisation relative des cycles, aux environs de 28-30 jours, et durant 5 jours.

- A l'âge de 19 ans, avortement spontané, non cureté.
- 16 ans de stérilité involontaire (sans traitement semble-t-il).

- A 35 ans, grossesse extra-utérine droite ayant entraîné, lors de l'intervention :
 - . une annexectomie droite (GEU + gros kyste de l'ovaire),
 - . une résection de l'ovaire gauche (pour K.O. gauche),
 - . au cours de l'intervention : myomectomie (pour un petit myome de la face antérieure).

3.1.3. Grossesse

- Dernières règles normales : 27-8-64.
- Le 20-9 : métrorragies "différentes des règles", dit la femme, durant quelques jours.

(Nous prendrons cependant ces "métrorragies" comme dernières règles, et nous en expliquons dans la discussion de cette observation. Cette attitude résulte de l'analyse "a posteriori" de cette observation, et, tout au long de la grossesse, l'incertitude a joué quant à son âge réel, et quant à la signification de ces métrorragies).

Nous noterons l'âge de la grossesse en semaines par rapport à ces "métrorragies" ou en mois réels.

- A 8 semaines, réaction immunologique de grossesse : PSOTIVE.
 - . dès le résultat, un traitement hormonal est institué :
 - LUTOGYL : 1 IM à 25 mg/jour,
 - TACE : 2 c/j (puis 1/j après le résultat du bilan),
 - . un premier bilan hormonal est demandé.
 - (le traitement, institué, semble-t-il, sans attendre le résultat du bilan hormonal par le médecin traitant, le fut en raison des antécédents gynécologiques de cette femme)
 - Cf. résultats sur le Tableau n° 1.
- La femme est suivie dans le service à partir de la 15e semaine.

a) Développement utérin :

Son appréciation exacte fut rendue difficile par l'obésité de cette femme (85 kg avant la grossesse).

Lors de tous les examens pratiqués, il est noté comme inférieur à ce que laisserait attendre le retard de règles (il était considéré le développement par rapport aux dernières règles normales) mais parfaitement compatible avec la date des "métrorragies" comme dernières règles.

b) Durant toute la grossesse, la femme n'accuse aucune gêne, ni signe fonctionnel. Elle va bien et, très heureuse d'être enceinte, supporte très bien son état, prend toutes les précautions qui lui sont demandées.

c) Prise de poids : 11,5 kg, chez une femme déjà obèse, dont 6,5 kg durant les 10 dernières semaines.

- Cette prise de poids ne s'accompagnait pas d'oedèmes.

- Par contre, les chiffres de la tension artérielle étaient à la limite supérieure de la normale quand ils n'étaient pas pathologiques, notamment à la 23e semaine (15,5/9),

35e semaine (17/9, puis 13,5/8 en fin d'examen),

37e semaine (14/11).

- Il fut retrouvé, lors d'un examen à la 32e semaine, des traces d'albumine.

d) Les mouvements actifs du fœtus et les bruits du coeur fœtal ne furent perçus qu'à la 27e semaine. Ils ne l'étaient pas à la 23e.

Pour l'appréciation des bruits du coeur fœtal, il convient de rappeler que l'obésité de la femme en gênait l'appréciation.

e) Thérapeutique pendant la grossesse

- Elle fut établie dès la 9e semaine, en raison des antécédents de stérilité :

Lutogyl 25 : 1/j

Tace 2, puis 1/j.

- Interruption de tout traitement à la 15e semaine, en raison de la normalisation du bilan hormonal.

- Reprise à la 20e semaine, au vu des résultats du B.H. de la 19e semaine, qui montrait une chute de l'élimination des progestagènes.

Progestérone-retard : 500 mg/semaine

Ethinyl-Oestradiol :: 250 gammas par jour de la 20e à la 23e semaine,

500 gammas par jour de la 23e

à la 31e semaine,

1000 gammas par jour de la 31e

semaine à la fin.

f) A la 38e semaine, le 14-6, la femme est hospitalisée,
en raison :

- de la note dysgravidique,

- de l'imprécision du terme,

- d'une diminution des mouvements actifs.

- Chez cette primipare âgée, dont l'utérus est cicatriciel. Les frottis vaginaux de ce 14-6 montrent :

. pas de polynucléaires; cellules naviculaires en placard avec tendance à l'isolement,

. I.A. = 8%; I.P. = 10%,

correspondant à un aspect de grossesse non à terme, bien qu'existe une déficience placentaire discrète.

3.1.4. Le 28.6.65, au terme de 40 semaines, une césarienne de protection foetale est décidée, pour les raisons qui avaient motivé son hospitalisation, et devant une accentuation des craintes sur la vitalité foetale.

Tableau 1 : Evolution comparée des différents éléments d'appréciation et de surveillance de la grossesse.

Tableaux 2 et 3 : Les éliminations hormonales et la thérapeutique.

DATE	14/11	21/11	31/12	4/1	31/1	8/2	18/2	26/2	21/3	31/3	26/4	7/5	10/5	28/5	11/6	14/6	28/6
Terme/S.	8	9	14	15	19	20	22	23	26	27	30	32	33	35	37	38	40
M.A.				-		-		-	-	+		+				±	
B.d.E.										+					+	+	
Poids				86,5		90		90		93	94,5	95				96,5	
T.A.				13/8		13/8		15,5/9		13/8	13/8	13/8		17/9 13,5/8	14/11		
Urines				N		N		N		N	N	Alb. traces		N	N	N	
Divers	RBG +									HH 26m.		HH 230		H =32		F.V.	
Bilans																	
- Volume		1250	600		1200		1210		1160				1140		ml/24h		
- Créati- nine		1,35	1,44		1,40		1,40		1,24				1,31		g/24h		
- G.B.S.13		-	32		26		40		53				54		mg/"		
- Prégna- diol		5	12,8		9		23		83,1				35		-		
- Follicu- line		100	320		2065		3785		5765				6955		Y/"		
- 17 CS.		7	-		-		-		-				-		mg/"		

19
CESARIENNE

Traite-
ment

Lutogyl

PROGESTERONE RETARD

TACE

ETHINYL-OESTRADIOL

- Proges-
tatifs

- Oestro-
gènes

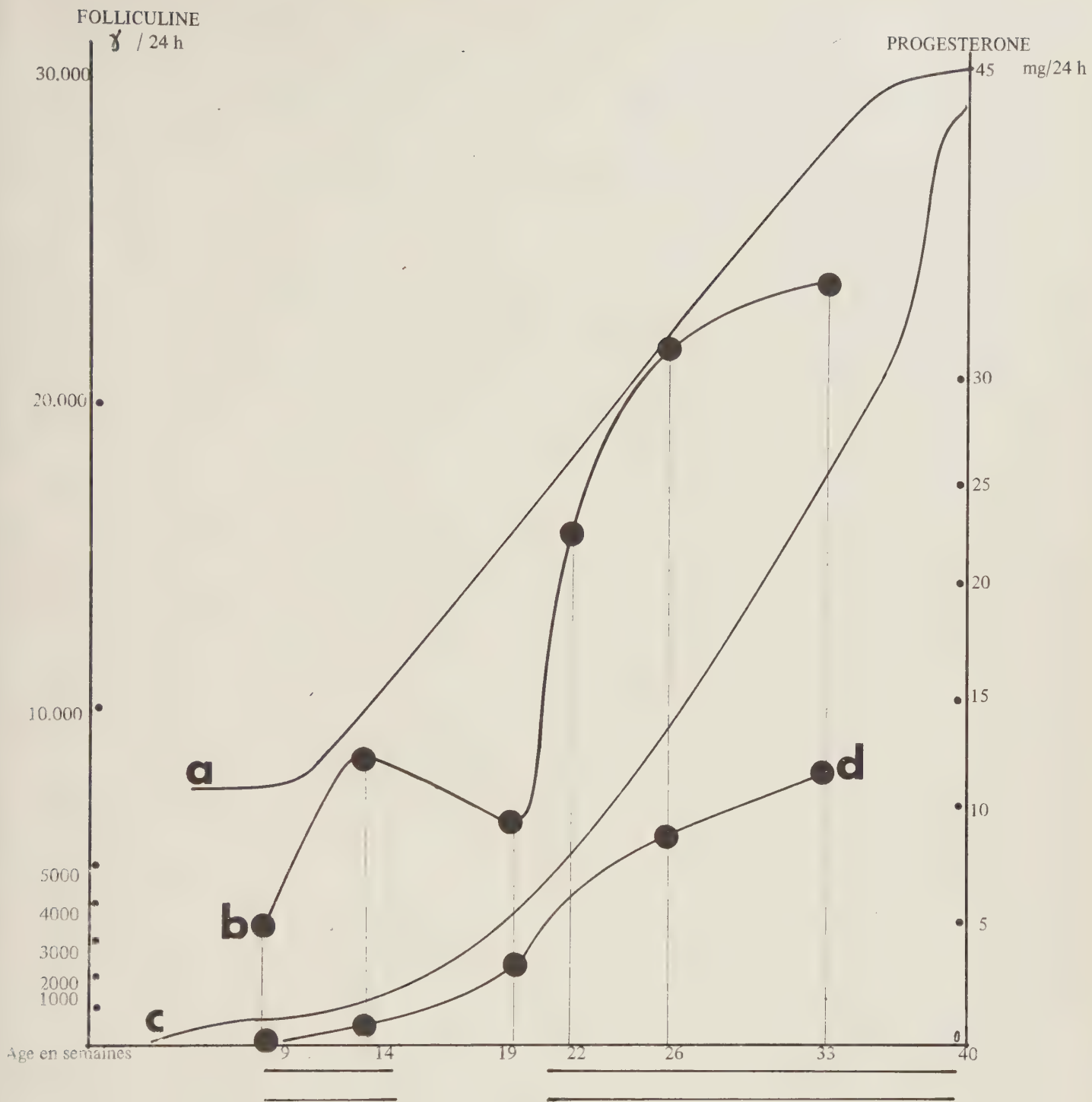
Bilans hormonaux

ELIMINATION DES STEROIDES AU COURS DE LA GROSSESSE

Age en semaines : suivant la date des dernières règles	FOLLICULINE  g/24 h		PREGNANDIOL (complexe)  mg/24 h	
	résultats	moyenne : limite inférieure : de la normale	résultats	moyenne : limite inférieure : de la normale
5-6		150 : 85	11	7
7-8		245 : 135	11	7
9-10	100	345 : 190	5	7
11-12		500 : 275	12	8
13-14	320	475 : 800	14	9
15		865 : 1450	17	10
16		2300 : 1260	17	10
17-18		3300 : 1810	18	11
19-20	2065	4500 : 2470	9	12
21-22	3785	6000 : 3300	23	15
23-24		7600 : 4180	25	16
25-26		9350 : 5140	28	18
27-28	5765	10100 : 5550	33,1	21
29-30		11300 : 6210	36	23
31-32		12300 : 6760	38	24
33-34	6955	16100 : 8850	35	26
35-36		18900 : 10400	40	27
37-38		25000 : 13750	42	28
39-40		28000 : 15400	43	30
			45	

</

Thérapeutique oestro-progestative



- DU PREGNANDIOL b
 - DE LA FOLLICULINE d

(Normale : a)
 (Normale : c)

- Naissance au terme de 40 semaines par césarienne, d'une fille de 2.280 g, paraissant à terme, Apgar 8, malformée (malformations faisant immédiatement porter le diagnostic clinique de Mongolisme).

On profite de la césarienne pour pratiquer une nouvelle myomectomie.

Délivrance artificielle : 400 g.

Examen anatomo pathologique : infarctus anciens se traduisant par de nombreux foyers infarctoïdes de petite taille, histologiquement représentés par des zones de nécrose fibrinoïde englobant des villosités scléreuses parfois calcifiées.

- Les suites de couches furent simples.

3.1.5. Evolution ultérieure de l'enfant :

- Transférée dans le service des prématurés pour mise en incubateur, où le diagnostic de mongolisme fut confirmé.

- Ultérieurement, l'enfant ne s'est tenue assise qu'à 16 mois, n'a marché qu'à 32 mois.

- Le 20.2.69 (âge de l'enfant : 3 ans 8 mois) :

. 86 cm, 13 kg,

. faciès mongoloïde typique :

mains courtes avec pli palmaire médian unique

bilatéral,

hypotonie,

retard du développement psycho-moteur :

- l'enfant ne mange ni ne boit seule,

- elle ne prononce que quelques mots.

Cet examen vient confirmer le diagnostic de Mongolisme et, devant cette très haute probabilité de trisomie 21, un caryotype n'a pas été pratiqué.

Discussion de l'Observation n° 1

3.2. En reprenant cette observation, quelques remarques s'imposent :

3.2.1. Les antécédents gynécologiques rendaient cette grossesse particulièrement désirée, et cet enfant très précieux.

Au premier plan de ces antécédents, la dystrophie ovarienne retient l'attention comme cause probable de cette longue période de stérilité.

Malgré une régularisation après l'intervention chirurgicale, les cycles restent perturbés.

3.2.2. Date du début de la grossesse

Bien que les dernières règles normales datent du 26.8, nous pensons que le début de la grossesse date du 4.10 environ, et nous considérons que les dernières règles sont, en réalité, les "métrorragies" du 2.9. En effet :

- Le développement utérin est compatible avec cette date, mais serait très insuffisant si on retenait la date du 26.8.

- Les frottis vaginaux montrant un aspect non à terme datent :

- . de la 41e/42e semaine après le 26.8,

- . de la 38e semaine après le 20.9.

- Lors de la césarienne, l'enfant est jugé "paraissant à terme", 43/44e semaine après le 26.8,

- 40e semaine après le 20.9.

- Nous n'accordons aucune valeur à la date des mouvements actifs ou à celle d'obtention des bruits du coeur, qui sont, de toute façon tardifs, comme moyen de dater cette grossesse.

3.2.3. Développement du fœtus :

A la naissance, l'enfant pesait 2.280 g et était nettement hypotrophique (enfant près du terme). Ce phénomène est en accord avec les données d'observation courante : "in vitro", les cellules porteuses d'aberrations se multiplient plus lentement que les autres, mais leur maturation, ainsi que celle des tissus qu'elles composent, est parfaitement normale.

3.2.4. Une discrète note dysgravidique nous semble la seule anomalie de cette grossesse. Nous ne considérons pas les "métrorragies du 26 août pour autre chose que les dernières règles.

3.2.5. Particulièrement intéressante nous semble être l'étude des bilans hormonaux, non pas tant, d'ailleurs, dans l'interprétation des chiffres absolus, que dans la comparaison des différents résultats.

Sans pouvoir en préciser le mode d'action, nous pensons que la thérapeutique stéroïdienne, et plus particulièrement progestative, influence les résultats des bilans hormonaux : il est frappant de constater que la chute du prégnandiol a suivi l'arrêt du Lutogyl, alors que la reprise de la thérapeutique par la Progestérone-retard a entraîné un redressement du taux de prégnandiol. Ce redressement n'aurait-il pas été uniquement lié à la thérapeutique ? Il serait exagéré de le prétendre. Le moins que nous puissions penser est que, sous thérapeutique oestro-progestative, il est difficile d'apprécier, par l'étude du bilan hormonal, la valeur intrinsèque de la grossesse : le bilan ne reflète que l'ensemble : valeur ovulaire + thérapeutique.

Les résultats du 1er bilan (9e semaine) montrent :

- une insuffisance progestative sévère,
- une insuffisance folliculinique discrète.

Nous nous permettons une comparaison de ces résultats avec d'autres travaux portant sur les avortements chromosomiques.

- Dans tous les cas où ils ont pu être pratiqués, les bilans hormonaux ont montré une chute sévère, voire un effondrement, des chiffres, tant du prégnandiol que de la folliculine, si bien que l'on a pu faire de cet effondrement global à la 6e semaine, un des signes permettant d'évoquer l'avortement par aberration chromosomique.

- Plus récemment, en datant, lorsque cela est possible, les altérations placentaires et la mort de l'oeuf, on s'est aperçu que les altérations placentaires semblaient primitives et qu'elles pré-existaient à la mort de l'oeuf, dont elles pouvaient être responsables (PHILIPPE).

Auparavant, la majorité des auteurs pensaient que la mort de l'embryon était primitive et liée à l'aberration, qui se présentait comme une tare léthale. PHILIPPE a également montré qu'il existait des lésions placentaires spécifiques des aberrations chromosomiques, ce qui est d'ailleurs logique.

Rappelons que l'arrêt de la thérapeutique, à la 15e semaine, fut suivi d'une chute des GBS 13 et du Prégnandiол, et que la reprise du traitement, à la 20e semaine, entraîna, dès la 22e, une normalisation des chiffres.

Ultérieurement, les chiffres de GBS 13 et de Prégnandiол furent normaux, mais la folliculine resta dans zone inférieure de la normale, quand elle ne fut pas nettement insuffisante.

3.2.6. Des anomalies placentaires, à type de troubles vasculaires, ont été notées lors de l'examen anatomo-pathologique. Ces altérations sont vraisemblablement aussi cause de l'hypotrophie foetale observée. Mais, quelles sont les parts respectives :

- de la note dysgravidique observée en fin de grossesse,
- de la "trisomie" elle-même,

dans la genèse de ces anomalies ?

Ou bien, troubles placentaires et hypotrophie foetale sont-ils :

- pure coïncidence ?
- tous deux, mais indépendamment, liés à la trisomie ?
- ou subordonnés ?

3.2.7. Quoi qu'il en soit, au terme de cette discussion, il convient de rappeler :

1°) Si nous avons pu suivre cette grossesse, en particulier avec l'aide des bilans hormonaux, c'est parce que les antécédents de cette femme dont, à 37 ans, c'était la 1ère grossesse, avaient attiré l'attention sur elle.

2°) Les bilans hormonaux seuls, ainsi obtenus, ont conduit à effectuer un traitement hormonal, et non une menace, au sens clinique du terme, sur cette grossesse (notamment, à la 20e semaine,

lors de la chute du bilan, il n'y eut pas de menace d'avortement, métrorragies ou contractions; de même lorsque, auparavant, à la 9e semaine, le taux de prégnandiol était de 5 mg/24 h).

3°) Ce serait pure spéculation que d'évoquer le devenir de cette grossesse en l'absence de tout traitement. Certains auteurs, se rapportant aux avortements par aberrations chromosomiques, dont le pourcentage est très élevé dans les avortements précoces, préconisent de n'effectuer aucun traitement hormonal précoce, surtout si le bilan hormonal est perturbé d'une façon globale. Les travaux récents qui semblent montrer que l'altération placentaire est primitive, risquent de modifier cette attitude.

Il n'est pas interdit, au terme de cette observation, de se demander si le traitement stéroïdien n'a pas eu pour effet de contribuer à mener à son terme une grossesse qui, sans son soutien, se serait peut-être interrompue spontanément.

C'est ce problème qui nous a amené à étudier les 13 autres cas de trisomies dont nous avons pu consulter les dossiers.

3.3. ETUDE DES 13 AUTRES OBSERVATIONS

3.3.1. OBS. N° 2 - Mme CAR... 24 ans

Antécédents généraux :

- appendicectomie,
- dépression nerveuse 6 ans auparavant.

Antécédents héréditaires :

- parmi les collatéraux, sur 8 enfants, 4 sont décédés, dans la période néo-natale, semble-t-il. Parmi les 4 vivants :
 - . une soeur a eu 4 enfants :
 - 2 sont bien portants,
 - 2, malformés, sont décédés dans la période néo-natale.

- Mme CAR...

- . a eu auparavant 2 enfants :
 - 1 malformé, décédé,
 - 1 bien portant, à caryotype normal,
- . en est à sa 3e grossesse,
- . son caryotype est normal.

- Le procréateur est bien portant,
a un caryotype normal.

Antécédents gynécologiques et obstétricaux :

- cycles irréguliers : 30-45 jours,
- pas de fausse couche,
- 3e grossesse étudiée.

Grossesse :

- excès de liquide apparu vers $7 \frac{1}{2}$ -8 mois,
- aucune thérapeutique pendant la grossesse.

Accouchement à terme :

- d'une fille de 3.480 g, malformée :
 - . arhinencéphalie,
 - . absence de branches ischio-pubiennes,
 - . plis palmaires atypique,
- excès de liquide supérieur à 2 litres,
- anatomie-pathologie du placenta : un petit infarctus

vrai chronique.

Caryotype de l'enfant : trisomie D (13-15) partielle,
par translocation d'un fragment de 13-15 sur un autre 13-15.

Croissance initiale de l'enfant satisfaisante.

3.3.2. OBS. N° 3 - Mma CUZ... 25 ans.

Antécédents généraux :

- dystrophies faciale et dentaire,
- caryotype normal,
- procréateur : 30 ans, bien portant,
caryotype normal.

Antécédents gynécologiques et obstétricaux :

- cycles réguliers de 29 jours,
- 6 ans auparavant, naissance d'un prématuré mâle, au terme théorique de 7 mois, pesant 2.450 g, mort-né, sans anomalies morphologiques visibles; accouchement très rapide,
- la grossesse étudiée est la 2e,
- pas de fausse couche reconnue.

Grossesse :

- insuffisance de développement à partir du 7e mois,

avec :

- . utérus tendu
- . présentation du siège
- césarienne retardée pour troubles hématologiques (temps de saignement supérieur à 10 minutes) non explorés,
- accouchement normal à terme
- . d'une fille de 1.660 g, malformée + double circulaire d'un cordon grêle autour du cou. Placenta non vérifié par l'anatomo-pathologiste.

Enfant porteur de malformations multiples,
décédé dans la période néo-natale
caryotype : trisomie 18.

N.B. - Nouvelle grossesse 4 ans plus tard. Cette grossesse, suivie par des bilans hormonaux, fut sévèrement hypolutéale. Accouchement normal à terme d'une fille de 2.830 g, parfaitement normale; bonne croissance initiale.

3.3.3. OBS. N° 4 - Mme BON... 38 ans.

Antécédents généraux :

- primo-infection sévère à 6 ans,
- procréateur bien portant.

Antécédents gynécologiques et obstétricaux :

- premières règles à 12 ans,
- cycles réguliers de 26 jours,
- 9 ans auparavant, ANT fille 3.450 g, bien portante
- pas d'autre grossesse, semble-t-il.

Grossesse cliniquement normale,
sans aucune thérapeutique.

Accouchement, près du terme, d'une fille de 3.340 g,
malformée, Apgar 9,
forceps pour souffrance foetale à la phase
expulsive,
placenta non vérifié.

Malformations clinique typiques du mongolisme.

Caryotype de contrôle : trisomie 21.

3.3.4. OBS. N° 5 - Mme BRI... 45 ans.

Antécédents généraux :

- appendicectomie à 14 ans,
- procréateur : 45 ans, bien portant.

Antécédents gynécologiques et obstétricaux :

- 8e grossesse,
- aucune fausse couche,
- un enfant décédé à 2 mois, de méningite.

Grossesse cliniquement normale,
sans aucune thérapeutique.

Accouchement à domicile :

- mâle de 2.900 g, malformé (mongolien),
- décédé à 2 mois de complications cardiaques (CIA +

CIV),

- caryotype de contrôle : trisomie 21.

3.3.5. OBS. N° 6 - Mme DUR... 25 ans, Assistante sociale.

Antécédents généraux :

- appendicectomie à 10 ans, suites simples,
- B.C.G. à 20 ans.

Antécédents gynécologiques :

- premières règles à 13 ans,
- cycles irréguliers : 30-45 jours, durant 6-8 jours,
- 1ère grossesse.

Grossesse :

- Facteurs d'agression possibles : jeune femme travaillant à l'Institut Curie où elle a été en contact avec des femmes porteuses de radium, au moment présumé de l'ovulation et du début de la grossesse.

- Prise de poids exagérée : 10 kg, avec prise de 5 kg entre les termes de $6 \frac{1}{2}$ et $7 \frac{1}{2}$ mois.

- Thérapeutique : Progestérone-retard à partir du 7e mois, en raison de cette prise de poids exagérée.

Accouchement :

- Terme théorique + 13 jours (mais cycles irréguliers).

- Mâle de 3.020 g, malformé.

- Placenta : quelques foyers d'hémorragies intervillositaires et plusieurs zones de calcifications du stroma des villosités.

Malformations cliniques de l'enfant :

- inclinaison des fentes palpébrales (type mongoloïde),

- épicanthus, blépharite,

- signes iriens (taches de Brushfield en couronne),

-- plis palmaires uniques et médians bilatéraux,

= signes ayant fait porter le diagnostic clinique de mongolisme.

N.B. - On ignore si le caryotype fut pratiqué.

3.3.6. OBS. N° 7 - Mme D... 40 ans.

Antécédents obstétricaux :

- 4 filles,

- 2 garçons,

- 7e grossesse.

Grossesse semblant avoir été cliniquement normale.

Accouchement au terme théorique de $8 \frac{1}{2}$ mois :

- mâle de 3.350 g, malformé, Apgar 10,

- placenta non examiné par l'anatomo-pathologiste.

Malformations de l'enfant :

- faciès mongoloïde avec inclinaison des F.P.
épicanthus bilatéral,
- implantation basse des oreilles,
- mains courtes avec pli palmaire unique gauche et équivalent de pli unique droit,

= malformations ayant fait porter le diagnostic clinique de mongolisme.

Le caryotype ne fut pas pratiqué.

3.3.7. OBS. N° 8 - Mme LHE... 34 ans.

Antécédents gynécologiques :

- cycles 27-30 jours.

Antécédents obstétricaux :

- 1957 : ANT 3.400 g
 - 1959 : grossesse extra-utérine : 6 semaines
ovariectomie (annexectomie vraisemblable)
 - 1963 : ANT. 3.160 g
 - 1964 : ANT 8 $\frac{1}{2}$ mois : 3.460 g
- 4e pare, 5e geste.

Grossesse :

- femme très fatiguée pendant sa gestation,
- traces d'albumine au 8e mois.

ANT. théorique de 8 $\frac{1}{4}$ mois, mâle 3.600 g, malformé.

Malformations cliniques :

- aspect mongoloïde, épicanthus, implantation basse des oreilles, macroglossie, PPU médian gauche,
= signes très hautement évocateurs de trisomie 21, et ayant fait porter le diagnostic clinique de mongolisme.

3.3.8. OBS. N° 9 - Mme BOI... 30 ans.

Antécédents généraux :

- pilosité mâle,
- intervention pour douleurs de la fosse iliaque droite (appendicectomie ? mais curieuse cicatrice d'hémiPfannensthiel),

- est jumelle et a 10 collatéraux,
- caryotype normal.

Procréateur : bien portant

spermogramme : 41.000/mm³

41% d'anormaux (forme non précisée)

45% d'immobiles

indice de Hinglais : 0,5

caryotype normal.

Antécédents gynécologiques et obstétricaux :

- cycles réguliers : 30/3 j,
- 2 accouchements prématurés, enfants décédés :

. 1963 : 6 $\frac{1}{2}$ mois, mâle de 1.660 g, décédé à 24 h, hémorragie méningée, pas de malformations visibles.

. 1965 : 7 mois, fille 2.000 g, décédé à 4 jours de septicémie néo-natale, pas de malformations visibles.

Grossesse :

- 3e grossesse,
- début normal : bilan à la 16e semaine :
 - . volume : 950 ml/24 h
 - . créatinine : 1,16 g/-
 - . GBS 13 : 39 mg/-
 - . prégnandiol : 21,6 -
 - . folliculine : 1.670 γ
 - . 17 CS : 6,5 mg/-

- Traitement cependant systématique, en raison des antécédents : Progestérone-retard, 500 mg/semaine,

- au terme de 5 $\frac{1}{2}$ mois, excès de liquide,
- à 6 $\frac{1}{4}$ mois, rupture prématurée des membranes, excès de liquide constaté +++.

Naissance, après accouchement rapide, d'un mâle de 1.210 g, malformé.

Placenta :

- prélèvements systématiques sur un placenta apparu macroscopiquement normal,

- histologiquement, la taille et la morphologie des villosités sont bien celles d'un 6e mois,

- il n'existe, pour toute lésion, que de rares villosités oedémateuses sans grande signification.

Enfant décédé à 36 h.

Malformations cliniques :

- faciès mongoloïde,
- obliquité des fentes palpébrales,
- épicanthus,
- petites oreilles,
- bride fixant la face intérieure du pénis au refend

des bourses,

- cardiopathie congénitale,

malformations ayant fait porter le diagnostic clinique de mongolisme.

Dans les suites, il fut pratiqué à la mère :

- une hystérographie : utérus à tendance bicorné,
- une biopsie d'endomètre : au 25e jour du cycle, insuffisance lutéale.

N.B. - Le caryotype de l'enfant, demandé, ne fut pas pratiqué (ou, du moins, le résultat n'en fut pas obtenu). Celui des parents fut strictement normal.

3.3.9. OBS. N° 10 - Mme POT... 41 ans.

Antécédents gynécologiques et obstétricaux :

- cycles réguliers : 28/5 jours,
- 13e pare, 13e geste; 2 enfants décédés de broncho-pneumonie.

Grossesse cliniquement normale (non suivie à la Consultation).

Accouchement au terme théorique de 8 mois d'une fille de 3.820 g, malformée.

Hémorragie de la délivrance, par non décollement placentaire :

- spoliation sanguine : 1.600 g,
- délivrance artificielle : placenta de 1.100 g (non vérifié par l'histologiste).

Malformations de l'enfant :

- faciès mongoloïde,
- plis palmaires unique bilatéraux,
- hypotonie,
- cyanose.

Caryotype non pratiqué car, selon l'avis du laboratoire de génétique, l'aspect de l'enfant était typique de "trisomie 21".

3.3.10. OBS. N° 11 - Mme AND... 43 ans.

Antécédents gynécologiques :

- cycles de 28 jours réguliers,
- 8 ans auparavant (1958), ovariectomie et salpingectomie pour abcès de l'utérus.

Antécédents obstétricaux :

- 1944 : ANT fille,
- 1945 : FC de 3 mois, curetée,
- 1946 : ANT fille,
- 1956 : FC de 2 mois, non curetée,
- 1960 : césarienne à terme, fille 3.330 g (motivée par IC de 58),
- 1961 : ANT mâle 3.560 g, délivrance normale; révision utérine (enfant opéré d'un rein à 7 mois).

Grossesse actuelle (1965/66) :

- évolution sensiblement normale (douleurs en rapport vraisemblablement avec la fibrose de la corne utérine),
douleurs lombaires sans signes urinaires,

- bilan hormonal au terme de 5 mois :

- . volume : 940 cc/24 h
- . créatinine : 1,04 g/-
- . GBS 13 : 56 mg/-
- . prégnandiol : 35 -
- . folliculine : 9.135 X ou
- . 17 CS : 7,5 mg/-

- . à 7 $\frac{1}{2}$ mois : traces d'albumine,
- . aucune thérapeutique pendant la grossesse.

Accouchement normal, au terme théorique de 8 $\frac{1}{2}$ mois, d'une fille de 2.800 g, malformée :

- . faciès mongoloïde,
- . implantation basse des oreilles,
- . macroglossie,
- . plis palmaires bilatéraux imprécis.

L'enfant, vue par le laboratoire de génétique des "Enfants Malades", n'a pas été caryotypée, devant la très haute probabilité de trisomie 21 (les malformations ayant fait porter le diagnostic clinique de mongolisme).

3.3.11. OBS. N° 12 - Mme JAC... 30 ans.

Antécédents gynécologiques :

- premières règles : 13 ans,
- cycles réguliers : 28/5 j.

Antécédents obstétricaux :

- FC de 2 mois, 1'année précédente.

Grossesse :

- prise de poids : 15 kg pendant les 7 premiers mois
+ traces d'albumine
hématome d'une grande lèvre,
- pour le reste, grossesse normale,
- pas de traitement.

Accouchement :

- terme théorique + 14 jours (frottis : aspect de terme dépassé) :

- . déclenchement,
- . liquide amniotique peu abondant, teinté, mélangé de sang,
- . forceps pour défaut d'expulsion,
- . naissance d'une fille de 3.570 g, en état de mort apparente, malformée.

- anatomie-pathologie du placenta :

. les membranes étaient teintées et le placenta fortement congestif. Deux prélèvements ont été faits, l'un au niveau d'un petit hématome sous-chorial peu étendu, l'autre au centre d'un petit infarctus vrai de 1 cm de diamètre.

Malformations cliniques de l'enfant :

- hypertélorisme avec nez plat, en selle, de type camus,
- faciès mongoloïde avec
 - . obliquité des fentes palpébrales,
 - . épicanthus,
 - . oreilles basses
- macroglossie,
- hypotonie,

malformations ayant fait porter le diagnostic clinique de mongolisme.

3.3.12. OBS. N° 13 - Mme ALB... 32 ans.

Antécédents obstétricaux :

- 4 grossesses antérieures, 3 garçons et 1 fille,
ANT d'enfants de 3.300 à 3.750 g,
- grossesse actuelle : 5e.

Grossesse :

- à 3 $\frac{1}{2}$ mois, l'utérus semble 4 $\frac{1}{2}$ mois,
- à 6 $\frac{1}{4}$ mois, menace d'accouchement prématuré; traitement par Kaviase, Suppo-Sédol, Lutogyl 25 IM,
- à 7 mois théoriques : HU 33,
- à 8 mois théoriques : HU 32; la femme ne sent plus boucher.

Accouchement d'un mâle de 3.160 g, mort-né, malformé :

- très peu de liquide jaunâtre, nauséabond,
- anatomie-pathologie du placenta : sur tous les plans de coupe examinés, on note l'aspect d'un placenta dont la sénescence physiologique traduit un accouchement à terme. Les seules anomalies consistent en quelques amas de collapsus avec nécrose fibrinoïde et surtout une infiltration hémorragique du cordon sur une assez longue distance, mais sans thrombose artérielle ou veineuse,

- il n'y avait pas de circulaire décrite à l'accouchement.

Malformations foetales :

- obliquité des fentes palpébrales,
- épicanthus bilatéral,
- plis palmaires uniques médians bilatéraux,

signes ayant fait porter le diagnostic clinique de mongolisme (à noter, cependant, un début de macération du fœtus).

3.3.13. OBS. N° 14 - Mme THE... 40 ans.

Antécédents gynécologiques et obstétricaux :

- premières règles à 11 ans,
- cycles de 27/28 j / $1 \frac{1}{2}$ j,
- 4 accouchements antérieurs :
 - . 1 prématuré de 2.500 g ($8 \frac{1}{2}$ mois),
 - . 3 à terme (3.500 à 5.000 g),
- 1 faUSSe couche, à $1 \frac{1}{2}$ mois, suivie de curetage.

Grossesse :

- DRN : 6.10.64 / $1 \frac{1}{2}$ j,
- les 6.11 / 1 j
6.12 / $\frac{1}{2}$ j } hémorragies pseudo-cataméniales (?)
- à 4 mois et demi : 68 kg, HU 21,
- à 5 mois et demi : 71 kg, HU 31 : excès de liquide,
- à 6 mois et demi : 75 kg, HU 31,
- à 7 mois et demi : 75 kg, HU 42, puis 45, 3 jours

plus tard = hydramnios subaigu,

bruits du coeur foetal non perçus,

- quelques jours plus tard, frottis vaginaux et bilan

hormonal (au terme théorique de 8 mois) :

- . prégnandiol : 70 mg/24 h
- . Folliculine : 450 gammas -
- . I.A. : 15%
- . I.P. : 20%
- . cellules intermédiaires isolées.

Accouchement :

- au terme théorique de 8 mois, d'un mâle de 2.280 g, mort-né, malformé,

- liquide amniotique : 6,5 litres,

. anatomie-pathologique du placenta : les villosités sont de taille importante avec un stroma fibro-vasculaire non oedémateux, alors que l'on trouve d'assez importantes plages de nécrose fibrinoïde. En dehors de ces lésions qui traduisent un processus de régression sur un placenta non à terme, on note de nombreux foyers nodulaires de nécrose fibrinoïde avec sclérose des villosités ou d'hémorragie intervillieuse.

Malformations cliniques :

- mort-né d'apparence mongolienne, non macéré; vérification anatomique non pratiquée,
= diagnostic de possibilité de mongolisme.

x

x

x

IV

ETUDE ANALYTIQUE GLOBALE ET DISCUSSION

4.1. ETUDE ANALYTIQUE GLOBALE

Reprenant l'ensemble des 14 observations, nous avons essayé d'en dégager quelques remarques générales :

4.1.1. Age et antécédents généraux :

- Moyenne globale : 34,6 ans

. trisomie 13-15 : 24

18 : 25

. trisomies 21 : 41,5

21 probables : 35,2 (1 de 25, les autres

de plus de 30 ans)

ensemble des trisomies 21 : 1 de 25 ans

4 de 30-34 ans

2 de 35-39 ans

5 de plus de 40 ans.

- Morbidité :

. dépression nerveuse : 1,

. 1 primo-infection sévère à 6 ans,

. appendicectomies : = 5, dont 1 avec une curieuse cicatrice d'hémi-Pfannenstiel,

. hernie : 1.

- Caryotype : pratiqué chez les parents 3 fois, et fut dans les 3 cas normal.

- Procréateur :

- . 3 fois, caryotype normal,
- . 1 fois, diabétique et ayant des antécédents familiaux de diabète,
- . 1 fois, possède un spermogramme anormal.

- Groupe sanguin des femmes :

- . 9 A (8 A + et 1 A -),
- . 4 O (3 O + et 1 O -),
- . 1 B +

N.B. - Origine ethnique : 13 Françaises et 1 Nord-Africaine.

- Antécédents héréditaires : 1

4.1.2. Antécédents gynécologiques et obstétricaux

4.1.2.1. Age des PR : de 11 à 15 = 12,7 de moyenne pour 7 fois où cela est précisé.

4.1.2.2. Etude des cycles

4 fois, ils sont retrouvés irréguliers, dont 3 fois longs, à une période au moins de la vie génitale (cf. OBS.N° 1)

- 2 fois : 30-45 jours,
- 1 fois : 30-45 jours, régularisés depuis un an (OBS. N° 1),
- 1 fois irréguliers : 27-30 jours,

7 fois, ils sont retrouvés réguliers, de 26 à 30 jours.

4.1.2.3. Pathologie gynécologique

- stérilité : 1 fois accusée
- ovariectomie unilatérale : 3
 - . 2 sur GEU, dont 1 associée à une résection de l'ovaire centro-latéral pour KO bilt,
 - . 1 sur abcès de l'utérus,
- myomectomie : 1 (associée à la GEU + KO bilatéraux).

4.1.2.4. Antécédents obstétricaux

a) Nombre de gestations antérieures, leurs caractères :

1)

OBS. N°	Grossesses	FC + GEU	Morts-nés ou DCD dans la période néo-natale	Enfants vivants
1	2	2	0	0
2	2	0	1	1
3	1	0	1	0
4	1	0	0	1
5	7	0	1	6
6	0	0	0	0
7	6	0	0	6
8	4	1	0	3
9	2	0	2	0
10	12	0	2 x	10
11	6	2	0	4
12	1	1	0	0
13	4	0	0	4
14	5	1	0	4
	43	7	7	29
			36	

Sur 43 grossesses, 29 enfants restent vivants à 2 mois.

2) Femmes de moins de 25 ans : 3 (n° 2,3,6)
3 grossesses - 0 FC - 2 enfants morts-nés ou DCD - 1 vivant.

3) Femmes de plus de 30 ans : 11.
40 grossesses - 7 FC - 5 enfants DCD - 28 vivants.

x) enfants morts avant 2 mois.

b) Sex ratio

Sur 28 enfants nés dont nous savons le sexe, il y avait :

- 12 garçons,
- 16 filles.

c) Sur les 36 enfants nés :

- 5 pesaient moins de 2.550 g.

4.1.3. Etude analytique des grossesses ayant abouti à la naissance d'enfants mongoliens ou porteurs d'une autre trisomie.

Sur les 14 cas de notre série, nous avons noté :

4.1.3.1. Facteurs d'agression possible dans la période ovulation-fécondation : 1 fois (n° 6).

4.1.3.2. Phénomènes pathologiques durant la grossesse :

a) Anomalies découvertes avant le 3e mois :

- déficit hormonal : 1 (n° 1),
- hémorragies pseudo-cataméniales en début de grossesse : 1 (n° 14).

b) Anomalies reconnues entre le 3e et le 6e mois :

- excès de liquide reconnu peu avant le 6e mois : 2 (n° 9 et 14).

c) Anomalies reconnues après le 6e mois :

- excès de liquide : 1 (n° 2),
- insuffisance de développement de l'oeuf : 1 (n° 3),
- prise de poids exagérée : 2 (n° 6 et 12),
- note dysgravidique : 1 (n° 1),
- menace d'accouchement prématuré : 1 (n° 13),
- accouchement prématuré : 1 (n° 9),
- albuminurie transitoire : 3 (n° 1, 8 et 11).

d) Anomalies découvertes au voisinage du terme :

- terme dépassé : 2 (1 très probable, n° 11,
1 incertain, n° 6),
- troubles hématologiques : 1 (n° 3).

4.1.3.3. Surveillance paraclinique de la grossesse :

a) Bilans hormonaux

- 1 fois perturbés (n° 1),
- 2 fois, un bilan pratiqué fut normal :
 - . l'un à la 16e semaine : n° 9,
 - . l'autre à 5 mois : n° 11,

b) Frottis vaginaux : 3 : n° 1, 2 et 12.

4.1.3.4. Thérapeutique pendant la grossesse :

a) oestro-progestative quasiment continue :

1 (n° 1),

- b) progestative à partir du 3e mois : 1 (n° 9),
- c) progestative en fin de grossesse : 1 (n° 6),
- d) progestative transitoire : 1 (n° 13),
- e) autre thérapeutique en fin de grossesse :

1 (n° 4).

4.1.3.5. Grossesses sans anomalies ni traitement : 3

(5, 7, 10).

Grossesses sans anomalies ni traitement stéroïdien : 4 (idem + n° 4).

4.1.4. Etude de l'accouchement dans notre série :

4.1.4.1. Terme :

- 1 avant 7 mois,
- 11 entre 8 et 9 mois théoriques,
- 2 présumés dépassés (n° 6, 12).

4.1.4.2. Césarienne :

- 1 (n° 1), pour protection foetale.

4.1.4.3. Anomalies confirmées ou découvertes au moment de l'accouchement :

- excès de liquide : 3
 - . 2 excès (n° 2, 9),
 - . 1 hydramnios subaigu (n° 14),
- liquide amniotique peu abondant : 2 (12, 13).
- liquide teinté : 2 (n° 12, 13)
 - = anomalies du liquide amniotique : 5 (n° 2, 9, 12, 13, 14),
- anomalies du cordon : 1 (n° 3),
- anomalies de la délivrance :
 - . hémorragie
 - . poids anormal } 1 (n° 10)
- souffrance foetale : 1 (n° 4) {
- défaut d'expulsion : 1 (n° 12) } d'où forceps: 2

4.1.4.4. Anomalies anatomo-pathologiques du placenta :

- macroscopiques : excès de poids : 1 (n° 10),
- histologiques :
 - a) + placenta vérifié : 7
 - placenta sub-normal : 1 (n° 9)
 - placenta avec anomalies vasculaires anciennes : 6 (n° 1, 2, 6, 12, 13, 14),
 - de plus, il s'y associait :
 - . hématome sous-chorial : 1 (n° 12)
 - . hématome du cordon : 1 (n° 13)
 - b) + placenta non vérifié : 7

4.1.5. Etude des enfants

- poids de naissance :
 - . moins de 2.500 g : 4
 - . 2.500 à 2.900 g : 2
 - . plus de 3.000 g : 8
- sex ratio :
 - . 7 garçons
 - . 7 filles

- état à la naissance :
 - . morts-nés : 2 (n° 13, 14)
 - . mort apparente : 1 (n° 12)
- évolution ultérieure :
 - . décédé dans la période néo-natale : 1
 - . décédé ayant 3 mois de complications de la

trisomie : 1

- enfants ayant dépassé 3 mois : 10 sur 14
 - . 6 filles sur 7
 - . 4 garçons sur 7
 - . poids de naissance des enfants n'ayant pas survécu:
 - 1.210 g (n° 3)
 - 2.240 g (n° 14)
 - 2.900 g (n° 5)
 - 3.160 g (n° 13)
 - soit 3 de moins de 2.900 g (sur 6)
 - dont 2 de moins de 2.500 g (sur 4).

4.2. CONCLUSIONS DE L'ETUDE ANALYTIQUE

De cette étude analytique, quels faits remarquer ?

4.2.1. Antécédents gynécologiques et obstétricaux :

Lorsqu'ils ont pu être précisés, nous avons remarqué que :

- 4 fois, les cycles sont accusés comme irréguliers, dont 3 fois : cycles longs et irréguliers,
 - 2 femmes ont eu une grossesse extra-utérine,
 - 3 ont subi une annexectomie unilatérale (dont 2 pour GEU),
- sur 43 grossesses antérieures, 29 enfants sont vivants; sur ces 43 mêmes grossesses, il y a eu 7 avortements,
 - une femme a eu 2 grossesses antérieures avec naissances de 2 prématurés décédés.

4.2.2. La grossesses aboutissant à la naissance des enfants mongoliens (ou porteurs d'autres trisomies) ne révèle pas d'anomalie majeure :

- aucune menace d'avortement spontané précoce,
- pas de métrorragies (encore que puisse se discuter la signification des hémorragies pseudo-cataméniales observées une fois),
- pas d'anomalie clinique précoce franche.
- Lorsqu'une anomalie fut remarquée précocement, ce le fut :

- . sur les résultats de bilans hormonaux,
- . pratiqués en raison des antécédents.

- Une thérapeutique oestro-progestative précoce fut instaurée dans un seul cas :

- . à titre systématique, en raison des antécédents,
- . et fut maintenue en raison des résultats des bilans hormonaux (et non en raison de signes cliniques) qui montraient la déficience hormonale.

4.2.3. Les seules anomalies de la grossesse se sont révélées cliniquement dans sa dernière partie :

- excès de liquide ou hydramnios subaigu : 3 fois,
- liquide en faible quantité : 2 fois,

cet élément est cependant sujet à caution car, en l'absence d'un recueil rigoureux et d'une mesure exacte de la quantité obtenue, l'appréciation de volume du liquide amniotique est rendue très aléatoire.

Les autres anomalies nous semblent devoir retenir l'attention uniquement par leur existence, mais il ne nous est pas possible d'en retenir plus particulièrement une, et nous n'en tirerons aucune conclusion.

4.2.4. L'étude histologique des placentas nous semble plus intéressante :

- sur 14 cas, il fut vérifié 7 fois :

. 1 fois sur 7, il est apparu comme histologiquement sensiblement normal,

. 6 fois sur 7, il présentait des lésions vasculaires, toutes plus ou moins anciennes, et associées :

une fois à un hématome sous-chorial, élément que certains auteurs ont retrouvé dans les placentas des produits d'avortements spontanés par aberration chromosomique,

une fois à un hématome du cordon, qui nous semble sans signification.

Nota : les travaux de PHILIPPE ont récemment mis en évidence des lésions placentaires spécifiques dans les aberrations chromosomiques, lésions qui seraient d'origine vasculaire.

4.2.5. Quant aux enfants nés malformés, mongoliens ou porteurs d'une trisomie, on remarquera leur grande fragilité.

Celle-ci nous semble liée :

- aux malformations dont ils sont atteints et qui peuvent entraîner des complications (surtout cardiaques),

- à des conditions de vie "in utero" qui peuvent être déficientes :

. 6 enfants sur 14 pèsent moins de 2.900 g,

. 4, parmi ces 6, pèsent moins de 2.500 g.

Devant cette grande proportion d'enfants hypotrophiques, il n'est pas inintéressant de se demander quelle en est la cause :

- rappelons, tout d'abord, que les cellules porteuses d'aberrations se développent plus lentement que les autres "in vitro", et que ce fait peut expliquer l'hypotrophie de ces enfants,

- d'autre part, la plupart des placentas examinés étaient porteurs d'anomalies vasculaires qui ont pu entraîner une moins bonne nutrition foetale.

Quoi qu'il en soit, sur 14 enfants nés, 10 survivent à 2 mois, et un autre enfant, en état de mort apparente à la naissance, dut être longuement réanimé.

Pour être exact, il convient toutefois de noter que :

- dans 5 cas sur 6, où le placenta vérifié avait des lésions d'origine vasculaire, le poids de l'enfant était supérieur à 3.000 g,

- une seule fois, est né un enfant de 2.500 g, avec placenta anormal.

Rappelons cependant que 6 placentas sur 7 vérifiés histologiquement, étaient porteurs de lésions vasculaires.

4.3. DISCUSSION

4.3.1. Un certain nombre d'études antérieures avaient abordé le problème de la santé maternelle et des facteurs prénataux dans le mongolisme.

- I.A. USCHIDA avait étudié l'incidence de la radiothérapie, et elle montrait, dans une étude plus récente, que l'âge de ces mères de mongoliens était plus élevé, à la fois au moment de l'irradiation, et au moment de la conception.

- De nombreux auteurs, notamment DAVIS et coll., EK et JENSEN ont étudié l'équilibre endocrinien de ces femmes. Leur attention s'est portée sur la thyroïde (augmentation du PBI), la surrénale (17 CS normaux, mais DHA augmentée), mais, précisait EK, ces anomalies survenaient chez les femmes présentant des symptômes de troubles psychiques ou névrotiques.

- KRATTER avait, lui aussi, insisté sur les troubles endocriniens en décelant, dans une série de 42 mères de mongoliens :

- . 3 diabètes,
- . 3 Basedow,
- . 1 myxoedème,
- . et 23 avortements,

contre

- . 1 diabète,
- . 1 Basedow,
- . 9 avortements dans la série témoin.

4.3.2. L'étude de COPPEN et collaborateurs a retenu toute notre attention, et nous en rapportons ici les principaux éléments que nous pourrions comparer avec les résultats que nous avons obtenus.

- Tout d'abord, se référant aux études similaires, il note l'importance des facteurs psychologiques, l'aspect physique, androïde, avec une certaine hyperandrogénie, de ces femmes. Mais l'étude de la thyroïde lui semble sans signification.

- Quant aux antécédents, il note (pour 55 femmes) :

. 2 irrégularités menstruelles :

1 période d'aménorrhée de un mois,

1 diminution du flux menstruel dans les mois précédant la conception,

. âge moyen des femmes : 33,5 ans (de 22 à 44), contre un âge moyen de 26 ans en Occident (pour TURPIN),

. 45 des 55 femmes ont eu des grossesses antérieures : sur ces 45, 15 ont présenté des avortements lors de la gestation précédant immédiatement la grossesse du mongolien. Pour ces 45 femmes, sur 93 conceptions, 28 avortements, soit 31% (à noter, cependant, que 4 des 28 avortements furent vraisemblablement provoqués).

- Lors de la grossesse étudiée :

. 16% eurent des métrorragies dans les 3 premiers mois (INGALLS en retrouve 10%, ØESTER, 6%);

sur ces 9 cas de métrorragies :

- 4 femmes avaient moins de 25 ans,

- 2 avaient de 25 à 40 ans,

- 3 avaient plus de 40 ans.

. Parmi les autres troubles, il note :

- 4 cas d'anxiété et de troubles psychologiques,

- 5 cas de vomissements prolongés,

- 2 cas d'infection urinaire,

- 8 cas de troubles circulatoires (varices,...)

- Il en conclut :

. taux élevé d'avortements antérieurs,

. augmentation de la DHA,

. métrorragies.

4.3.3. Lorsque nous comparons ces données avec celles tirées de nos observations, nous ne pouvons nous empêcher de trouver une certaine similitude :

- Certes, les métrorragies ne semblent pas être un élément primordial de nos observations, mais une menace sur la gestation n'est-elle pas mieux décelée par l'étude des bilans hormonaux ?

- L'âge moyen des femmes concorde (34,6 ans, avec des extrêmes de 24 à 45 ans dans notre série; 33,5, avec des extrêmes de 22 à 44 ans, pour COPPEN).

- Les troubles endocriniens, s'ils ne sont pas superposables, permettent cependant un rapprochement; de même pour les fausses couches antérieures (7 sur 43 pour nous; 28 sur 93 pour COPPEN) ^x.

- Quant aux autres éléments, ils nous paraissent moins significatifs.

x

x x

x) Et, si nous y rattachons les morts-nés ou enfants décédés dans la période néo-natale, nous obtenons 14 sur 43, chiffre identique à celui de COPPEN.

V

CONCLUSION GENERALE

5.1. S'il ne nous est pas possible, au terme de cette étude, d'apporter une conclusion quant au déterminisme du maintien de la grossesse dans le cas d'oeuf porteur d'aberrations chromosomiques, et plus particulièrement trisomiques, nous nous permettrons cependant quelques remarques et soulèverons quelques problèmes qui nous paraissent intéressants :

- Si certains oeufs trisomiques poursuivent leur évolution, ne serait-ce pas parce que leur placenta, bien qu'altéré, leur assure quand même une nutrition suffisante ? Dans cette hypothèse, il est logique de penser que l'étude des bilans hormonaux puisse déceler cette insuffisance placentaire.

- Que la survenue de trisomies soit influencée par certains facteurs, cela semble indiscutable. Quels sont ces facteurs ? Quel est leur déterminisme ? Voilà qui est plus ardu à résoudre. Nous ne pouvons cependant nous empêcher de remarquer avec COPPEN, les lourds antécédents gynécologiques et obstétricaux de ces femmes.

Qu'il nous soit permis de rappeler, à ce propos, que, dans le cas où les bilans hormonaux furent pratiqués à titre systématique, et où ils ont révélé la menace qui pesait sur la grossesse, ils avaient été déclenchés en raison des antécédents de la femme.

- Dans notre observation principale, le rôle de la thérapeutique dans le maintien de la gestation semble indiscutable; par contre, il semble secondaire dans les 13 autres observations.

- Les autres incidents, tardifs, sont certes nombreux, mais ils nous semblent trop disparates pour être significatifs, à l'exception, peut-être, des anomalies de quantité du liquide amniotique, anomalies que l'on considère d'ailleurs comme un signe devant faire craindre des malformations foetales.

5.2. Qu'il nous soit permis, à propos de ces quelques remarques, de souligner combien seraient intéressantes des études portant :

- sur le devenir des grossesses menacées,
- sur le devenir des grossesses au cours desquelles les bilans révèlent de grandes perturbations hormonales,
- sur le devenir obstétrical des femmes ayant subi des interventions gynécologiques (les annexectomies de notre série nous ont fort intrigué).

Nous pensons également qu'il serait très intéressant de multiplier des études analogues à la nôtre, sur le déroulement des grossesses des mères de mongoliens, afin de préciser, par des données portant sur une vaste échelle, les éventuelles anomalies de ces grossesses. Certes, nous avons observé des anomalies, mais trop disparates, elles ne nous semblent pas significatives, d'autant moins que notre étude porte sur un nombre trop limité de cas. De telles études permettraient peut-être de dégager les éléments devant déclencher des investigations supplémentaires, lorsque l'on serait amené à envisager la possibilité d'une grossesse avec oeuf anormal : ces investigations spécialisées consistent surtout, à notre avis, en une étude caryotypique des cellules de desquamation du fœtus, isolées du liquide amniotique prélevé par ponction.

5.3. Dès à présent, nous pensons qu'une telle étude caryotypique peut être envisagée dans certains cas :

- Bien sûr lorsque, à l'occasion de l'étude caryotypique des parents, déclenchée notamment par la survenue d'une translocation chez

un précédent enfant, une telle aberration aura été retrouvée chez l'un d'eux.

- Mais aussi lorsque l'on peut envisager le problème d'une telle aberration chez un foetus, notamment :

. lorsque il y a eu, dans les antécédents, plusieurs morts-nés, ou avortements spontanés;

. lorsque l'étude des bilans hormonaux, étude sur laquelle nous ne saurions trop insister, aura montré, dans les premières semaines de la grossesse, une forte insuffisance hormonale, surtout si elle est incomplètement corrigée par la thérapeutique, ou si elle réapparaît à toute tentative d'arrêt de cette thérapeutique;

. lorsque la grossesse aura débuté par une menace d'avortement précoce évité par la thérapeutique.

5.4. Bien qu'elle ne constitue pas un geste anodin, cette ponction amniotique nous semble devoir être pratiquée, chaque fois que cela est possible sans trop de risque (sa pratique est devenue courante avec la généralisation de la prévention de l'iso-immunisation rhésus) :

- ou bien elle montrera un caryotype normal, et alors tout devra être tenté pour maintenir cette grossesse, et ce résultat rassurera parents et accoucheur, en même temps qu'il motivera leur attitude;

- ou bien elle montrera une aberration chromosomique, et nous pensons alors que toute l'attitude de l'accoucheur devra être tournée vers la mère à laquelle il ne faudra faire courir aucun risque, si minime soit-il. Qu'il nous soit permis de préciser notre pensée : nous refuserions, dans ces cas, l'avortement thérapeutique, geste qui est loin d'être anodin pour la santé de la mère, à ce terme déjà avancé où la certitude d'une aberration chez son enfant pourra être acquise.

Cependant, la certitude d'avoir un enfant mongolien pèserait lourdement dans la discussion d'une éventuelle césarienne de protection foetale, de même que, plus précocement, avant d'entreprendre toute thérapeutique visant à maintenir la grossesse à tout prix.

Vu, le Président de Thèse ;

Vu, le Doyen de la Faculté ;

Professeur VARANGOT

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

VI

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AMIEL-TISON Cl. et LARROCHE J-Cl.- "Le nouveau-né pathologique", E.M.C. Obstétrique, 5114, 1, 1967.
- 2 - BENDA Cl.- "Les facteurs maternels prénataux dans le mongolisme", JAMA, 9 av. 1949, 139, n° 15, 979-985.
- 3 - BISHUN N.P.- La trisomie C normale avec mosaïcisme chez la mère d'un enfant mongoloïde", Acta Paed. scand., mai 1968, 57, n° 3, 243-244 (Bibliogr.).
- 4 - BLANC A. et TOUZE J.- "Pathogénie et classification des malformations congénitales", G.M.F., 2 oct. 67, 4549-4578 (Bibliographie).
- 5 - BLANK C.E., GEMMELL E., CASEY M.D., et LORD M.- Mosaïcisme chez une mère ayant un enfant mongolien, Brit. Med. J., 11 août 1962, n° 5303, 378-380, 5 fig. (Bibliogr.).
- 6 - BOUE J.G.- Aberrations chromosomiques et avortements. Les avortements spontanés du premier trimestre et le placenta. Masson et Cie, Paris 1967 (Bibliogr.).
- 7 - BOUE J.G.- Les aberrations chromosomiques dans les avortements spontanés. GMF, t. 75, n° 5, 15 nov. 1968, 1067-1078.
- 8 - BOUE J.G., BOUE A., LAZAR P.- Les aberrations chromosomiques dans les avortements, Annales de Génétique, 1967, vol. 10, n° 4, 179-187.
- 9 - BOUE J.G. et coll.- Altérations chromosomiques induites par le virus de la rubéole et par le virus de la rougeole dans les cellules diploïdes humaines cultivées in vitro. Pathol. Biol. 15, n° 21-22, 997-1007, Nov. 67.
- 10 - BOUE J.G., COHEN J., HENRY-SUCHET J., MERGER R. et VICENT C.- Etude clinique et biologique de 16 cas d'avortements spontanés par aberration chromosomique. Presse Médicale, 28 sept. 68, p. 1717 et s.

- 11 - BOMSEL-HELMREICH O.- Hétéroploïdie et mort embryonnaire : stades pré-implantatoires de la gestation. A Ciba Foundation Symposium. J. & A. Churchill Ed., London, 1965, 246 p.
- 12 - BOMSEL-HELMREICH O.- Triploïdie expérimentale chez quelques mammifères. Thèse de Doctorat es Sciences Naturelles, Paris 1968 (Bibliogr.).
- 13 - BOMSEL-HELMREICH O., THIBAUT C.- Développement d'oeufs triploïdes expérimentaux chez la lapine. Ann. Biol. Anim., 1967, 2, 265-266.
- 14 - BRET J. et GREPINET J.- Etude comparative des éléments anatomo-cliniques dans une série d'avortements chromosomiques, dans une série témoin et au cours de la môle de Breux. Gyn-Obst., Paris, 1968, T. 67, n° 3, 313-328 (Bibl.).
- 15 - BRET J. et GREPINET J.- Maladies du chorion ovulaire. EMC Obst. 5070, I- 1967 (Bibliogr.).
- 16 - CARR D.H.- Chromosomes après la contraception orale. Lancet, 1967, p. 830.
- 17 - COHEN J.- Les avortements par aberration chromosomique. Immex, n° 4, 1967, 389-394.
- 18 - COPPEN A. et COWIE V.- Santé maternelle et Mongolisme. Brit. Med. J.;, 18 juin 1960, n° 5189, 1843-1847, 5 tabl. (Bibliogr.).
- 19 - DAVIS J.C. et Coll.- Excrétion stéroïde de déhydroisoandrosterone chez les jeunes mères de mongoliens. Lancet, 11 avr. 1964, n° 7337, 782-785, 7 tabl. (Bibliogr.).
- 20 - DESCLAUX P., SOULAIRAC A., MORLON C., et RAVAUD G.- Idiotie mongolienne chez une eurasiennne. Rôle possible d'une intoxication par la quinine pendant la gestation. Arch. franç. Ped., 1951, 8, 167-170 (Bibliogr.).
- 21 - EDWARDS J.H. et coll.- Une nouvelle trisomie. Lancet, 1960, 787 et s.
- 22 - EK J.I.- Etude de la fonction thyroïdienne chez des mères d'enfants mongoloïdes. Acta Paed., janv. 1959, 48, n° 1, 33-42 (Bibliogr.).
- 23 - GAUTIER M.- Conséquences génétiques possibles de la contraception par voie orale. GMF, t. 75, n° 26, 25 oct. 1968, 5041-5042 (Bibliogr.).
- 24 - GAUTIER M. (sous la direction de).- "Génétique". GMF, t. 75, n° 5, 15 nov. 1968 (Bibliogr.).

III

- 25 - GEYER Horst.- L'insuffisance des ovaires chez les mères de mongoloïdes. Zschr. ges. Neur. Psych., 3 déc. 1941, 173, n° 5, 735-741 (Bibliogr.).
- 26 - GREMY P., SIMON D. et LEJEUNE J.- Les modèles de genèse prézygotique des trisomies. Annales de Génétique, déc. 1967, 10, n° 4, 167-178, 15 fig., 9 tabl. (Bibliogr.).
- 27 - GROUCHY J. de (sous la direction de).- "Les maladies héréditaires. Laboratoires Fournier Frères, Paris, ed. (Bibliogr.).
- 28 - GROUCHY J. de.- Les mécanismes des aberrations chromosomiques. Rapport au XXe Congrès des Pédiatres de Langue Française, Nancy, 1965.
- 29 - HAMERTON J.L.- Chromosomes en Médecine, édité par "Heinemann Medical Books Ltd", London (titre original : Chromosomes in Medicine).
- 30 - HAMERTON et Coll.- L'étude des chromosomes dans la détection de parents risquant d'avoir un deuxième enfant mongolien. Lancet, 1961, II, L. 7 oct. 61, n° 7206, 788-791, 5 fig. (Bibliogr.).
- 31 - HAMERTON et Coll.- Transmission différentielle du mongolisme par un procréateur transloqué mâle ou femelle. Lancet, 1961, II, 956-958.
- 32 - HEDBERG E., HOLMDAHL E., PERHRSON S. et ZACKRISSON U.- Relations entre l'état de la mère au cours de la grossesse et les malformations congénitales de l'enfant.- Acta ped., juil. 63, 52, n° 4, 353-360, 5 tabl. (Bibliogr.)
- 33 - HOLLANDER R.- Y a-t-il un rapport entre une grossesse hétérospécifique et le mongolisme ?- Münch. med. Wschr., 18 sept. 1953, 95, n° 38, 1025-1026 (Bibliogr.).
- 34 - INGALLS T.S., BABBOTT J. et PHILBROOK R.- Les mères de mongoliens, leur santé durant la grossesse. Am. J. Obst. Gyn., sept. 1957, 74, n° 3, 572-581, 5 fig. (Bibliog.)
- 35 - JAYLE M.F.- Hormonologie de la grossesse humaine. Gauthier-Villars Ed., Paris, 1965.
- 36 - JAYLE M.F. et LONGCHAMPT J.- Physiologie hormonale au cours de la grossesse. EMC Obst. 5009 A 90, 6, 1967 (Bibl.).
- 37 - JACOBSON C.B. et BARTER R.H.- Le diagnostic et le traitement intra-utérin des troubles génétiques (par amniocentèse transabdominale). Am. J. Obst. Gyn., 15 nov. 1967, 99, n° 6, 796-807 (Bibliogr.).

- 38 - KAPLAN J.- Effets génétiques sur les enfants et petits enfants de femmes traitées pour infertilité et stérilité par radiothérapie. Radiology, 1959, 72, 518.
- 39 - KRATTER F.E.- Le rôle des facteurs endocriniens dans l'étiologie du mongolisme.- J. Ment. Sc., oct. 1960, 106, n° 445, 1405-1407 (Bibliogr.).
- 40 - KUSHNICK T. et CHESLEY R.F.- Interaction possible entre le fœtus mongoloïde et la mère. Am. J. Dis. Child., nov. 1961, 102, n° 5, 752.
- 41 - LABRAM C.- Les complications des traitements par les radiations ionisantes. Concours Médical, 7 déc. 1968, t. 9049, 8433-8436.
- 42 - LAFOURCADE J.- Les trisomies autosomiques. GMF, t. 75, n° 5, 15 nov. 1968, 931-947.
- 43 - LAPLANE R. et GEORGES-JANET L.- Le risque foetal des traitements endocriniens. Presse Médicale, 76, n° 17, 6 avr. 1968, 785.
- 44 - LEJEUNE J., TURPIN R. et GAUTIER M.- Le mongolisme. Premier exemple d'aberration chromosomique humaine. Annales de Génétique, 1959, 1:41.
- 45 - LENZ W., PFEIFFER R.A., TUNTE W.- Anomalies chromosomiques par surnombre (trisomies) et âge de la mère. Deutches med. wschr., 15 juil. 1966, 91, n° 28, 1262-1267, 5 tabl. (Bibliogr.).
- 46 - ØSTER J.- Le mongolisme. Danish Science Press, Copenhague, 1953.
- 47 - ØSTER J.- Le mongolisme. Danish Med. Bull., 3, 158, 1956.
- 48 - PENROSE L.S.- Observations sur l'étiologie du mongolisme. Lancet, 11 sept. 1954, 267, n° 6837, 505-509 (Bibl.).
- 49 - PHILIPPE E.- De la pathologie des avortements spontanés. Gyn. Obst., 67, n° 1? 97-118, mars 1968.
- 50 - PRIEST J.H., THULINE H.C., NORBY D.E. et LAVECK G.D.- La reproduction dans les trisomies autosomiques humaines. Etude des chromosomes d'une mère mongol, de ses jumeaux non mongols et de sa famille. Am. J. Dis. Child., janv. 1963, 105, n° 1, 31-41 (Bibliogr.).
- 51 - RAPAPORT I.- Contribution à l'étude du mongolisme. Rôle pathogénique du fluor. Bull. Acad. nat. Méd., 1956, 140, n° 28/29, 529-531 (Bibliogr.).

- 52 - RICARD d'ESPOSITO C.- L'avortement chromosomique, un double problème pour le praticien. Tonus, n° 360, 27.1.69.
- 53 - ROBERT J.M.- La naissance d'un malformé. Cahiers Médicaux Lyonnais, 1964, t. 40, n° 15.
- 54 - ROBERT J.M.- La génétique de la vie. CML, 1966, t. 42, n° 3.
- 55 - RUNDLE A., COPPEN A. et COWIE V.- L'élimination urinaire des hormones stéroïdiennes chez les mères de mongols. Lancet, 14 oct. 1961, n° 7207, 846-848 (Bibliogr.).
- 56 - RUSHTON D.I. - Anomalies chromosomiques du fœtus. J. Obst. Gyn. Brit. Commonw., déc. 1968, 75, n° 12, 1225-1228 (Bibliogr.).
- 57 - SCHACHTER M.- Rôle des facteurs psychologiques maternels dans l'étiologie des arriérations mongoliennes. La personnalité des mères de mongoliens. Praxis, 8 mai 1958, n° 19, 460-462 (Bibliogr.).
- 58 - SMITH D.W., THERMAN E.M., PATAU K.A. et INHORN B.L.- Mosaïcisme chez la mère de deux mongoloïdes. Am. J. Dis. Child. (Congrès mai 1962), nov. 1962, 104, n° 5, 534.
- 59 - STAHL A. et LUCIANI J.M.- Classification et mécanisme des aberrations chromosomiques. GMF, 1 mai 66, 1975-1988.
- 60 - STEELE M.W. et BREG W.R. Jr.- L'analyse des chromosomes dans les cellules du liquide amniotique humain. Lancet, n° 7434, 19 févr. 66, 383-385 (Bibliogr.).
- 61 - TURPIN R. et LEJEUNE J.- Les chromosomes humains. 1965, Gauthier-Villars, Paris.
- 62 - TURPIN R., BERNYER et TEISSIER Cl.- Mongolisme et stigmates familiaux de la série mongolienne. Presse Médicale, 1947, n° 53, 597-598.
- 63 - UCHIDA U.I.A. et CURTIS E.J.- Un rapport possible entre l'exposition maternelle aux radiations et le mongolisme. Lancet, 14 oct. 1961, n° 7207, 848-850 (Bibliogr.).
- 64 - VERRESEN H., VAN DEN BERGHE H. et CREEMERS J.- Trisomie mosaïque chez une mère phénotiquement normale de mongol. Lancet, 7 mars 1964, n° 7332, 526-527.
- 65 - VIALATTE J.- Importance des facteurs prénataux dans l'étiologie du mongolisme. Suppl. Maris Med., sept.-oct. 1949, 2, n° 5, 133-135 (Bibliogr.).

